

Patentanwalt Dr. R.D. Flaccus 50389 Wesseling Bussardweg 10

Europäisches Patentamt
Erhardtstr. 27

D-80298 München

BUSSARDWEG 10
D-50389 WESSELING
TELEFON (0 22 36) 89 33-0
TELEFAX (0 22 36) 89 33 33

Datum: 21.04.2005
FI/es

Internationale Patentanmeldung PCT/EP 2004/006659
Anmelder: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

Auf den Bescheid nach Regel 43*bis*.1 PCT vom 06.12.2004:

1. Geänderte Patentansprüche

Um den im Bescheid erhobenen Einwänden Rechnung zu tragen, werden beiliegend geänderte Ansprüche Nr. 1-19 eingereicht (Austauschseiten 17-20), welche die ursprünglich eingereichten Ansprüche ersetzen. Die Änderungen sind auf den Austauschseiten durch Unterstreichung kenntlich gemacht, und werden wie folgt erläutert:

Anspruch 1: Es wurde ein Merkmal hinzugefügt, welches besagt, daß es sich bei der beanspruchten Darreichungsform um einen getrockneten Film handelt (vgl. Beschreibung, S. 4, 3. Abs., S. 5, 3. Abs., S. 6, 2. Abs.; ursprünglicher Anspruch 17, vorletzter Schritt).

Des weiteren werden die enthaltenen Wirkstoffe näher definiert (pharmazeutisch aktive Wirkstoffe, Aromastoffe; vgl. Beschreibung, S. 1, 1. Abs., S. 9, 3. Abs.; ursprünglicher Anspruch 5). Der Kennzeichnungsteil wurde zwecks besserer Klarheit in Abschnitte untergliedert.

Anspruch 5 wurde gestrichen (s. Anmerkungen zu Anspruch 1); die nachfolgenden Ansprüche wurden entsprechend umnummeriert. Die Ansprüche 2 bis 19 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 1-4 und 6-20.

Anspruch 16 entspricht dem ursprünglichen Anspruch 17; analog zu der in Anspruch 1 vorgenommenen Änderung wurde auch in diesem Fall eine Definition der Wirkstoffe hinzugefügt.

BEST AVAILABLE COPY

2. Neuheit

Anspruch 1 ist auf Darreichungsformen in Form getrockneter Filme gerichtet; diese Filme werden aus einer Basismasse hergestellt, die mindestens einen Wirkstoff enthält, und deren pH-Wert in der angegebenen Weise eingestellt wird. Dieselben wesentlichen Merkmale sind in entsprechender Form auch im Verfahrensanspruch 16 enthalten.

D1, D2 und D3 betreffen wässrige, flüssige oder gelförmige Zubereitungen, die nicht getrocknet werden und die beträchtliche Mengen Wasser enthalten.

D1: S. 2, Z. 41-43; S. 2, Z. 53 bis S. 3, Z. 2; S. 14, Beispiel 1 / Tabelle ("water to 100%"); Beispiele 2 bis 20; Anspruch 1 ("aqueous vehicle ... gel").

D2: S. 6, Z. 12 u. 17 ("gel"); S. 13, Z. 31-32, S. 25, Z. 10; S. 34, Z. 21 ("gel formulation"); S. 30, Z. 34 ("solutions").

D3: Abstract ((d) "water"); S. 3, Z. 5; S. 4, Z. 9-10; Beispiele 1, 2 (ca. 50% Wasser, kein Trocknungs-Schritt); Anspruch 1.

In **D4** wird nicht gelehrt, daß der pH der Basismasse an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut angepaßt wird (vorliegender Anspruch 1). Vielmehr werden pH-sensitive, enterische Polymere ausgewählt, die sich bei unterschiedlichen pH-Werten auflösen bzw. zersetzen. Diese Polymere werden zur Herstellung einer Deckschicht (surface layer) verwendet, welche die eigentliche mucoadhäsive Schicht der Zubereitung bedeckt (s. Abstract u. S. 62, li. Sp., 2. Abs.). Wenn die Zubereitung in denjenigen Bereich des Gastrointestinaltrakts gelangt, in dem der entsprechende pH-Wert vorliegt, wird dort die pH-abhängige Auflösung der Deckschicht bewirkt, wodurch die adhäsive Oberfläche freigelegt wird und die Zubereitung sich ggf. an eine Wandung des Gastrointestinaltrakts anheften kann (s. Abstract u. S. 62, li. Sp., 2. Abs.).

Die Auswahl von Polymeren, die ein pH-sensitives Auflösungsverhalten zeigen, ist nicht mit der im vorliegenden Anspruch 1 erwähnten pH-Wert-Einstellung der Basismasse vergleichbar.

Im übrigen fordert der vorliegende Anspruch 1, daß die genannte Basismasse einen Wirkstoff enthält; dies trifft auf die in D4 erwähnte Deckschicht nicht zu, da diese lediglich einen vorübergehenden Schutz der mucoadhäsiven Oberfläche der darunterliegenden Schicht bewirken soll.

Ebensowenig wird in **D5** eine pH-Einstellung, wie im vorliegenden Anspruch 1 erwähnt, gelehrt. Nach D5 sollen Polymere mit bestimmten pKa-Werten sowie Peroxide freisetzende Verbindungen verwendet werden, um den krankheitsbedingt veränderten pH-Wert einer Schleimhautum-

gebung zu beeinflussen (Abs. [0032, 0043]; Anspruch 1). Sämtliche Beispielformulierungen weisen einen hohen Wassergehalt auf (Tabelle auf S. 5-6). Die Zusammensetzungen enthalten keinen pharmazeutischen Wirkstoff, sondern bezwecken ausschließlich eine pH-Veränderung der erkrankten Schleimhautumgebung.

Aufgrund der vorstehend erörterten Merkmalsunterschiede wird davon ausgegangen, daß der Gegenstand der geänderten Patentansprüche das Erfordernis der Neuheit erfüllt.

3. Erfinderische Tätigkeit

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung bildete die Erkenntnis, daß filmförmige, trans-mucosale Darreichungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen während der Applikationsdauer Schleimhautirritationen verursachen können (Beschreibung, S. 3, 2. Abs.). Hieraus wurde die Aufgabe abgeleitet, welche auf die Verringerung dieser Irritationen (oder Nebenwirkungen) zielt (S. 4, 1. Abs.). Die erfindungsgemäße Lösung besteht in der im Anspruch 1 definierten Anpassung des pH-Werts der Basismasse.

D1 bis D3 betreffen – im Gegensatz zu der vorliegenden Erfindung – wässrige bzw. gelförmige Formulierungen. **D1** empfiehlt generell eine saure pH-Einstellung (S. 13, Z. 15-20), wobei auf den physiologischen pH-Wert der jeweiligen für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut keine Rücksicht genommen wird (vgl. Beispiel 6: pH = 5,12 bei einer Zusammensetzung, die zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmt ist).

D2 erwähnt zwar die Möglichkeit, den pH-Wert auf die Gegebenheiten des jeweiligen Zielgewebes einzustellen (S. 13 unten), jedoch ist dabei zu berücksichtigen, daß **D2** Lösungen bzw. Gele betrifft, die naturgemäß einen hohen Flüssigkeits-Anteil bzw. Wasser-Anteil aufweisen. Die erfindungsgemäße pH-Einstellung bei getrockneten Filmen konnte dadurch jedoch nicht nahegelegt werden. Zudem wird in **D2** nicht angegeben, welche Wirkung durch die auf S. 13 erwähnte pH-Einstellung erzielt wird; insbesondere wird in **D2** nicht angegeben, daß durch diese Maßnahme Schleimhautirritationen vermieden werden könnten.

Nach **D3** soll der pH bei den dort beschriebenen wässrigen Formulierungen einerseits hoch sein, um die Wirkstoffabsorption zu begünstigen, andererseits wird durch einen zu hohen pH-Wert die Vernetzung des Polymers beeinträchtigt (S. 4, Z. 53-56). Deshalb sollte der pH-Wert so einge-

stellt werden, daß beide Anforderungen erfüllt werden (S. 4, letzte Zeile, bis S. 5, Z. 2). Ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen pH-Einstellung und Schleimhautreizung ist nicht erkennbar.

In **D4** werden die pH-abhängigen Zerfallseigenschaften bestimmter Polymere genutzt, um einen mucoadhäsiven Film gezielt in bestimmten Abschnitten des Gastrointestinalsystems zur Adhäsion zu bringen ("targeting system"). Diese Aufgabe sowie die dafür vorgeschlagene Lösung unterscheiden sich in grundlegender Weise von der vorliegenden Erfindung.

D5 betrifft eine völlig anders geartete Aufgabe, da die dort beschriebenen Zubereitungen nicht der transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen dienen. Da diese Zubereitungen keine pharmazeutischen Wirkstoffe enthalten, konnte dadurch auch nicht die gemäß vorliegender Erfindung wesentliche Einstellung des pH-Werts einer wirkstoffhaltigen Basismasse nahegelegt werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es vor dem Hintergrund der genannten Entgeghaltungen für den Fachmann nicht naheliegend war, daß

- getrocknete wirkstoffhaltige Filme bei transmucosaler Applikation Schleimhautirritationen hervorrufen können (vorliegende Beschreibung, S. 3, 2. Abs.) ;
- daß diese Schleimhautirritationen durch eine Veränderung des pH-Werts nach Applikation verursacht werden (Beschreibung, S. 5, 1. u. 2. Abs.), und daß hierfür auch der in dem Film enthaltene Wirkstoff verantwortlich ist (Beschreibung, S. 5, 1. u. 2. Abs.);
- daß dieser nachteilige Effekt vermieden werden kann, wenn der pH-Wert der wirkstoffhaltigen Basismasse gemäß Hauptanspruch eingestellt wird.

Aus den vorstehend genannten Gründen wird deshalb die Auffassung vertreten, daß der in den geänderten Patentansprüchen beanspruchte Gegenstand nicht nur neu ist, sondern auch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Vertreter



Anlagen:

- Geänderte Ansprüche;
Austauschseiten 17-20 (4 S.).

Ansprüche

1. Filmförmige Darreichungsform zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet,

- dass die Darreichungsform ein getrockneter Film ist, und
- dass der pH-Wert der Basismasse zur Herstellung der Darreichungsform, umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einen Wirkstoff, während ihrer Herstellung an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut angenähert oder angepasst wurde, und
- dass der/die Wirkstoff(e) aus der aus pharmazeutischen Wirkstoffen und Aromastoffen bestehenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das matrixbildende Polymer aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylalkohol, Cellulosederivaten wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Carboxymethylcellulose sowie Ethyl- und Propylcellulose, Stärke und Stärkederivaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidone, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylaten, Dextran; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Kollagen, Alginate, Pectine, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummien besteht.

4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymeranteil 5 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

6. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Aromastoff 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

7. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basis-
masse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wurde.

8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer eingestellt wurde.

9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mucoadhäsiv ist.

10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, sie zerfallsfähig ist.

11. Darreichungsform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie innerhalb von 15 min, vorzugsweise in-

nerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen ist.

12. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrschichtig ist.

13. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe enthält, die Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen und Antioxidantien umfasst.

14. Darreichungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Hilfsstoffen bis zu 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

15. Verwendung der Darreichungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur oralen, gingivalen, vaginalen oder rektalen Applikation.

16. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen, Darreichungsform zur trans mukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, umfassend

- das Herstellen einer Basismasse umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einem Wirkstoff,
- das Annähern oder Anpassen des pH-Wertes der Basismasse an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation der Darreichungsform vorgesehenen Schleimhaut,
- das Extrudieren der Masse,
- das Trocknen des feuchten Films, und
- das Vereinzeln der Darreichungsform;

wobei der/die genannte(n) Wirkstoff(e) aus der aus pharmazeutischen Wirkstoffen und Aromastoffen bestehenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basismasse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstellung des pH-Werts mittels mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer erfolgt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.